



p-ISSN 2308-2097
e-ISSN 2518-7880

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»

www.gastro.org.ua

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ GASTROENTEROLOGY

Ентивіо®
ведолізумаб



Життя
змінилося,
завдяки
ЕНТИВІО®



**Неспецифічний виразковий коліт
та хвороба Крона:**

**Перший препарат для біологічної
терапії, що селективно блокує
запалення в кишечнику^{1,2}**

Торгова назва: Ентивіо®. **Діюча речовина:** ведолізумаб – 300 мг. **Лікарська форма:** Порошок для концентрату для розчину для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група:** Селективні імуносупресанти. Код АТХ: L04A. A33. **Показання:** Лікування активного перебігу неспецифічного виразкового коліту помірно та тяжкої форми у дорослих пацієнтів при відсутності адекватної відповіді, втраті відповіді або непереносимості стандартної терапії або антагоніста фактора некрозу пухлики альфа (ФНП- α). Лікування активного перебігу хвороби Крона помірно та тяжкої форми у дорослих пацієнтів при відсутності адекватної відповіді, втраті відповіді або непереносимості стандартної терапії або антагоніста фактора некрозу пухлики альфа (ФНП- α). **Протипоказання:** Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів препарату. Активний перебіг тяжких інфекцій, таких як туберкульоз, сепсис, цитомегаловірус, листериоз та опортуністичні інфекції, зокрема прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ) (див. розділ «Особливості застосування»). **Побічні реакції:** Найбільш часті небажані реакції ($\geq 1/10$): назофарингіт, головний біль, запоратість. Часті небажані реакції ($\geq 1/100$, $< 1/10$): бронхіт, гастроентерит, інфекції верхніх дихальних шляхів, грип, синусит, фарингіт, паростезія, гіпергезія, орофарингеальний біль, закладеність носа, кашаль, аноректальний абсцес, анальна тріщина, нудота, диспепсія, запор, здуття живота, метеоризм, темної кислоти, свербіж, екзема, еритема, нінча пелітність, вкче, слізьми м'язів, біль у спині, м'язова слабкість, втома, біль у кінцівках, гіпертермія. **Особливості застосування:** Ведолізумаб слід застосовувати у медичних установах, забезпечених обладнанням для надання нещадної медичної допомоги у разі виникнення гострих реакцій гіперчутливості, включаючи анафілаксію. **Фармакологічні властивості:** Ведолізумаб є чимало-специфічним імуносупресивним біологічним препаратом. Ведолізумаб представляє собою гуманізовані моноклональні антитіла, які селективно зв'язуються з інтерфероном $\alpha 4\beta 7$, що експресується переважно на лімфоцитах класу Т-хелперів, які мають афінитет до тканин кишечника. Зв'язуючись з $\alpha 4\beta 7$ цих лімфоцитів, ведолізумаб зніщує їх адгезію до адгезивних молекул адресної слизової оболонки

кишечника 1 (MAdCAM-1). **Категорія відпуску:** За рецептом. Р. П. № UA/15405/01/01. **Виробник:** Такеда Аустрія ГмбХ, Австрія/Takeda Austria GmbH, Austria, Делфарм Новара С.р.л., Італія/Delpharm Novara S.r.l., Італія. Повна інформація про лікарський засіб наліється в інструкції для медичного застосування, інформація для медичників та фармацевтичних працівників, для публікацій в спеціалізованих виданнях, що призначені для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повадяити про небажане явище або про скарги на якість препарату ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за тел. (044) 390 0909. 1. Fagan B. Safety and Positioning of Vedolizumab in Patients With Inflammatory Bowel Disease // Gastroenterology & Hepatology. – 2015. – Vol. 14(4). – P. 244–246. 2. Shahidi N, et al. The role of vedolizumab in patients with moderate-to-severe Crohn's disease and ulcerative colitis // Therapeutic advances in gastroenterology. – 2016. – Vol. 9(3). – P. 330–338.

UA/EYV/0220/0002



ТОВ «Такеда Україна»: 0310, м. Київ, вул. Солон'янська, 11, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua

Том 54,
№ 1,
2020

ЗАСЛАВСКИЙ
Издательский дом

www.mif-ua.com

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»



ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ
GASTROENTEROLOGY

Гастроентерологія

Gastroenterology

Gastroenterologia

Збірник наукових статей

Заснований у 1969 році

Періодичність виходу: 4 рази на рік

Том 54, № 1, 2020

Включений в наукометричні та спеціалізовані бази даних НБУ ім. В.І. Вернадського, «Україніка наукова», «Наукова періодика України», Ulrichsweb Global Serials Directory, CrossRef, WorldCat, Google Scholar, Science Index, «КіберЛенінка», ICMJE, SHERPA/RoMEO, OpenAIRE, BASE, ROAD, DOAJ, OAJI, Index Copernicus, EBSCO



mi-ua.com



journals.unam.ua



ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ GASTROENTEROLOGY

Збірник наукових статей

Том 54, № 1, 2020

DOI 10.22141/2308-2097.54.1.2020

ISSN 2308-2097 (print), ISSN 2518-7880 (online)

Передплатний індекс: 86164

УДК 616.35/34



Засновник

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»

Адреса редакції:

Україна, 49074, м. Дніпро, пр. Слобожанський, 96

Тел.: +38 (056) 725-47-71, +38 (056) 227-00-84

www.gastro.org.ua

www.mif-ua.com

<http://gastro.zaslavsky.com.ua>

Електронні адреси для звертання:

З питань публікації статей

gastro_sbornik@i.ua

З питань передплати

info@mif-ua.com

Тел. +38 (044) 223-27-42

+38 (067) 325-10-26

З питань розміщення реклами

та інформації про лікарські засоби

reclama@mif-ua.com

office@zaslavsky.kiev.ua

pavel89karpinskiy@gmail.com

v_iliyina@ukr.net

Видання рекомендоване до друку та до поширення через мережу Інтернет вченою радою ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», протокол № 4 від 25.02.2020 р.

Зовнішні рецензенти:

проф. Абатуров О.Є., проф. Чухрієнко Н.Д.

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук. Наказ МОН України від 21.12.2015 р. № 1328.

Українською, російською та англійською мовами

Свідчення про державну реєстрацію друкованого засобу масової інформації КВ № 20330-10130ПР. Видано Державною реєстраційною службою України 22.08.2013 р.

Формат: 60×84/8. Ум. друк. арк. 15,35.

Тираж 3000 прим. Зам. 2020-gastro-75.

Видавець Заславський О.Ю.

Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107

Свідчення суб'єкта видавничої справи

ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпрес»

Вул. Алчевських, 2, м. Харків, 61002

Головний редактор —

Степанов Ю.М.,

д.м.н., професор, директор

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (Дніпро)

Редакційна колегія:

Бабак О.Я., д.м.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1 Харківського національного медичного університету (Харків)

Vincenzi Bruno, MD, PhD, Associate Professor in Medical Oncology, The Campus Bio-Medico University (Rome, Italy)

Губська О.Ю., д.м.н., професор, завідувач кафедри терапії, інфекційних хвороб та дерматовенерології Інституту післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця (Київ)

Діденко В.І., к.м.н., заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (Дніпро)

Dumitrascu Dan L., MD, PhD AGAF, Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy (Romania)

Мосійчук Л.М., д.м.н., зав. відділом захворювань шлунка, дванадцятипалої кишки, дієтології і лікувального харчування ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (Дніпро)

Осьодло Г.В., д.м.н., професор, начальник кафедри військової терапії Української військово-медичної академії МО України (Київ)

Ратчик В.М., д.м.н., зав. відділом хірургії органів травлення ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (Дніпро)

Сірчак Є.С., д.м.н., професор, професор кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб ДВНЗ «Ужгородський національний університет» (Ужгород)

Скрипник І.М., д.м.н., професор, проректор з науково-педагогічної роботи і післядипломної освіти Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» (Полтава)

Харченко Н.В., д.м.н., професор, чл.-кор. НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (Київ)

Хухліна О.С., д.м.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» (Чернівці)

Шевченко Б.Ф., д.м.н., професор, головний науковий співробітник відділу хірургії органів травлення ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (Дніпро)

Відповідальний секретар:

Гравіровська Н.Г., к.м.н., пров. наук. співроб. (Дніпро)

Редакція не завжди поділяє думку автора публікації. Відповідальність за вірогідність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікації, несе автор. Передрук та інше відтворення в якій-небудь формі в цілому або частково статей, ілюстрацій або інших матеріалів дозволені тільки при попередній письмовій згоді редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищені.

© ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», 2020

© Заславський О.Ю., 2020



ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ GASTROENTEROLOGY

Gastroenterologia
Gastroenterology

Collection of Scientific Articles

Volume 54, № 1, 2020

DOI 10.22141/2308-2097.54.1.2020

ISSN 2308-2097 (print), ISSN 2518-7880 (online)

Subscription index: 86164 (in Ukraine)

UDC 616.35/34



Founder

SI «Institute of Gastroenterology of NAMS of Ukraine»

Address of editorial office:

Slobozhanskii av., 96, Dnipro, Ukraine, 49074

Tel. +38(056) 725-47-71, +38(056) 227-00-84

www.gastro.org.ua

www.mif-ua.com

<http://gastro.zaslavsky.com.ua>

Correspondence e-mails:

Department of publishing article

gastro_sbormik@i.ua

Subscription department

info@mif-ua.com

Tel. +38 (044) 223-27-42

+38 (067) 325-10-26

Advertising and Drug
Promotion Department

reclama@mif-ua.com

office@zaslavsky.kiev.ua

pavel89karpinskiy@gmail.com

v_iliyna@ukr.net

Recommended for publication and circulation via the Internet on the resolution of Scientific Council of SI «Institute of Gastroenterology of NAMS of Ukraine», Protocol № 4 dated 25.02.2020.

External reviewers:

prof. Abaturov O. Ye., prof. Chukhriienko N. D.

The journal is entered into the list of specific scientific publications of Ukraine and can include doctoral and candidate thesis. Order of Ministry of Health of Ukraine dated 21/12/2015 № 1328.

In Ukrainian, Russian and English

Registration certificate KB № 20330-101301P.

Issued by State Registration Service of Ukraine 22/08/2013

Folio 60×84/8. Printer's sheet 15,35.

Circulation 3000 copies. Order 2020-gastro-75.

Publisher Zaslavsky O.Yu.

Correspondence address: P.O.B. 74, Kyiv, Ukraine, 04107

Publishing entity certificate

DK № 2128 dated 13/05/2005

Print: Landpress Ltd.

Aichevskyyh str., 2, Kharkiv, 61002

Editor-in-Chief

Yu.M. Stepanov,

MD, PhD, Professor, Director of SI "Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine" (Dnipro)

Editorial board:

Babak O.Ya., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Internal Medicine 1 of Kharkiv National Medical University (Kharkiv)

Vincenzi Bruno, MD, PhD, Associate Professor in Medical Oncology, The Campus Bio-Medico University (Rome, Italy)

Gubska O.Yu., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Therapy, Infectious Diseases and Dermatovenerology at the Institute of Postgraduate Education of Bogomolets NMU (Kyiv)

Didenko V.I., PhD, Deputy Research Director of SI "Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine" (Dnipro)

Dumitrascu Dan L., MD, PhD AGAF, Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy (Romania)

Mosiichuk L.M., MD, PhD, Head of the Department of Gastrointestinal Diseases, Dietology and Clinical Nutrition of SI "Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine" (Dnipro)

Osiadlo H.V., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Military Therapy of Ukrainian Military Medical Academy of the MoD of Ukraine (Kyiv)

Ratchyk V.M., MD, PhD, Head of the Department of Digestive Surgery of SI "Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine" (Dnipro)

Sirchak Ye.S., MD, PhD, Professor at the Department of Propedeutics of Internal Disease of HSEI "Uzhhorod National University" (Uzhhorod)

Skrypnyk I.M., MD, PhD, Professor, Vice Rector for Academic Work and Postgraduate Education of Higher State Educational Institution of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy" (Poltava)

Kharchenko N.V., MD, PhD, Professor, Correspondence Member of the NAMS of Ukraine, Head of the Department of Gastroenterology, Dietology and Endoscopy of Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education (Kyiv)

Khukhlina O.S., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases of HSEI of Ukraine "Bukovinian State Medical University" (Chernivtsi)

Shevchenko B.F., MD, PhD, Professor, Chief Researcher at the Department of Digestive Surgery of SI "Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine" (Dnipro)

Executive secretary:

Gravirovska N.H., Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher (Dnipro)

The editorial board not always shares the author's opinion. The author is responsible for the significance of the facts, proper names and other information used in the paper. No part of this publication, pictures or other materials may be reproduced or transmitted in any form or by any means without permission in writing form with reference to the original. All rights reserved.

© SI «Institute of Gastroenterology of NAMS of Ukraine», 2020

© Zaslavsky O.Yu., 2020

Зміст

Contents

Оригінальні дослідження

Original Researches

Патологія верхніх відділів
травного каналу

- Кушніренко І.В., Мосійчук Л.М., Сімонова О.В.
Клінічні прояви
передракових станів шлунка:
особливості й застереження 9

Pathology of Upper
Gastrointestinal Tract

- I.V. Kushnirenko, L.M. Mosiychuk, O.V. Simonova
Clinical manifestations
of precancerous lesions of the stomach:
characteristics and warnings 9

Патологія печінки
і жовчовивідної системи

- Сірчак Є.С., Грига В.І., Петричко О.І., Пічкач Й.І.
Ефективність використання
Bifidobacterium infantis 35624
для лікування хворих на неалкогольну
жирову хворобу печінки 16

Pathology of Liver
and Biliary Excretion System

- Ye.S. Sirchak, V.I. Griga, O.I. Petrichko, Y.I. Pichkar
Efficiency of using
Bifidobacterium infantis 35624
in patients with non-alcoholic
fatty liver disease 16

- Степанов Ю.М., Діденко В.І., Коненко І.С.,
Татарчук О.М., Петішко О.П.
Особливості імунологічного статусу
та вуглеводного обміну
на різних стадіях фіброзу печінки
у хворих на хронічний гепатит,
асоційований із вірусом С 27

- Yu.M. Stepanov, V.I. Didenko, I.S. Konenko,
O.M. Tatarchuk, O.P. Petishko
The characteristics of immune status
and carbohydrate metabolism
at different stages of liver fibrosis
in patients with hepatitis C
virus-related chronic hepatitis 27

Патологія кишечника

- Гайдар Ю.А., Стойкевич М.В., Сімонова О.В.,
Милостива Д.Ф., Тітова М.В., Недзвєцька Н.В.
Гендерні та вікові особливості
морфологічного стану
слизової оболонки товстої кишки
хворих на хронічні запальні
захворювання кишечника 35

Bowel Pathology

- Yu.A. Gaydar, M.V. Stoykevich, O.V. Simonova,
D.F. Milostiva, M.V. Titova, N.V. Nedzvetska
Gender- and age-related features
of the morphological state
of the mucous membrane of the colon
in patients with chronic inflammatory
bowel diseases 35

- Губская Е.Ю., Кузьминец А.А., Наумова О.А.,
Родионова И.А., Долько А.А.
Исследование железодефицитных
состояний у больных глютенозависимыми
заболеваниями, находящимися
на аглиадиновой диете 41

- O.Yu. Gubskaya, A.A. Kuzminets, O.A. Naumova,
I.A. Rodionova, O.A. Dolko
Study of iron deficiency conditions
in patients with gluten-related
disorders who are
on a gluten-free diet 41

- Псарьова І.В.
Зв'язок біомаркерів запалення
в товстій кишці з індексами активності
неспецифічного виразкового коліту 49

- I.V. Psareva
Association of biomarkers
of intestinal inflammation with indexes
of ulcerative colitis activity 49

- Степанов Ю.М., Тітова М.В., Татарчук О.М.
Порушення мікробіоценозу
товстого кишечника й частота синдрому
надлишкового бактеріального росту
у хворих на хронічні запальні
захворювання кишечника 55

- Yu.M. Stepanov, M.V. Titova, O.M. Tatarchuk
Large intestine microbiocenosis disorders
and the incidence of small
intestinal bacterial overgrowth syndrome
in patients suffering
from inflammatory bowel diseases 55

- Степанов Ю.М., Власова О.М., Кленіна І.А.
Оцінка мікробного пейзажу
й показників цитопротекції
товстої кишки у хворих
із хронічними запорами 63

- Yu.M. Stepanov, O.M. Vlasova, I.A. Klenina
Assessment of microbial
landscape and colon
cytoprotection indices in patients
with chronic constipations 63

Гастроентерологічні захворювання у дітей

- Завгородня Н.Ю., Лук'яненко О.Ю.,
Кленіна І.А., Грабовська О.І.,
Татарчук О.М., Вішнарєвська Н.С.
Оцінка стану інтестинальної мікрофлори
та вмісту коротколанцюгових жирних кислот
копрофільтрату в дітей з неалкогольною
жировою хворобою печінки 68

Gastroenterological Diseases in Children

- N.Yu. Zavorodnia, O.Yu. Lukianenko,
I.A. Klenina, O.I. Hrabovska,
O.M. Tatarchuk, N.S. Vishnarevska
Assessment of the intestinal microbiota
and fecal short-chain fatty acids content
in children with non-alcoholic
fatty liver disease 68

Огляди та лекції

- Ткач С.М., Дорофеев А.Э.
Современные подходы к лечению
среднетяжелого и тяжелого
неспецифического язвенного колита
(по материалам последних клинических
рекомендаций Американской гастро-
энтерологической ассоциации 2019 года) 75
- Чистик Т.В.
Место S-аденозил-L-метионина (Гептрал®)
в лечении неалкогольной жировой
болезни печени 82
- Кочуева М.М., Рогожин А.В.
Мікробіота людини
й алергічні захворювання.
Алергодерматози в практиці
сімейного лікаря:
як допомогти пацієнтові? 89
- Савустьяненко А.В.
Современное лечение диарей
различного генеза 95
- Чистик Т.В.
Нові можливості в боротьбі з синдромом
підразненого кишечника 105

Reviews and Lectures

- S.M. Tkach, A.E. Dorofeev
Modern approaches
to treatment of moderate
and severe ulcerative colitis
(based on the latest 2019 clinical
recommendations of the American
Gastroenterological Association) 75
- T.V. Chistyuk
Место S-аденозил-L-метионина (Гептрал®)
в лечении неалкогольной жировой
болезни печени 82
- M.M. Kochueva, A.V. Rohozhyn
Human microbiota
and allergic diseases.
Allergic dermatitis
in family doctor practice:
how to help patients? 89
- A.V. Savustyanenko
Modern treatment for diarrhea
of various origins 95
- T.V. Chistyuk
New opportunities in fighting
with irritated bowel syndrome 105

Матеріали конференції

- Скирда І.Ю., Недзвєцька Н.В.
За матеріалами
науково-практичної конференції
«Поліморбідна патологія
органів травлення
у практиці сімейного лікаря» 112

Proceedings of the Conference

- I.Yu. Skyrda, N.V. Nedzvetska
Proceedings of the research-to-
practice conference
"Polymorbid pathology
of digestive organs
in the practice of a family doctor" 112

Історія медицини

- Чабан М.П., Шевцова З.І., Гапонов В.В.
Микола Кудрицький:
від земського лікаря — до професора 119

History of Medicine

- M.P. Chaban, Z.I. Shevtsova, V.V. Gaponov
Mykola Kudrytskyi:
from the zemstvo doctor to the professor 119

- Вимоги до оформлення статей 126
Медична книга 128

- Requirements for the articles 126
Medical book 128



УДК 616.36-003.826:615.24:579.873.1]-08-035

DOI: 10.22141/2308-2097.54.1.2020.199136

Сірчак Є.С., Грига В.І., Петричко О.І., Пічкарь Й.І.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород, Україна

Ефективність використання *Bifidobacterium infantis* 35624 для лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки

Резюме. Актуальність. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) охоплює спектр захворювань, тісно пов'язаних із метаболічними факторами ризику. **Мета:** визначити ефективність комплексної терапії з використанням препарату *Bifidobacterium infantis* (V.infantis) 35624 на динаміку проявів депресії у хворих на НАЖХП та цукровий діабет (ЦД) 2-го типу. **Матеріали та методи.** Обстежено 56 хворих з НАЖХП. Хворих розподілено на 2 групи: хворі I групи (n = 26) для корекції дисбіозу товстої кишки (ДТК) отримували комбінований пробіотик; II групи (n = 30) — препарат V.infantis. Порушення функції центральної нервової системи визначали за допомогою таких нейропсихометричних тестів, як шкала самооцінки Спілбергера — Ханіна, шкала депресії Бека (BDI), шкала Zung, Торонтська алекситимічна шкала. **Результати.** Аналіз мікробіологічного дослідження фекалій в обстежених хворих обох груп до лікування вказує на виражені зміни в кількісному і якісному складі мікрофлори товстої кишки. У хворих на НАЖХП та ЦД 2-го типу соматична патологія супроводжується вираженими проявами депресії, тривожності, невпевненості у собі. Продемонстровано значне зменшення вираженості депресії, тривожності на фоні нормалізації мікробного складу товстої кишки при тривалому прийомі V.infantis 35624 у хворих на НАЖХП та ЦД 2-го типу. **Висновки.** У хворих на НАЖХП та ЦД 2-го типу встановлено ДТК переважно II (у 53,3–53,8 % обстежених) та I ступенів (30,0–30,8 % обстежених). У хворих на НАЖХП та ЦД 2-го типу визначаються тривожні розлади, помірно виражені прояви депресії за шкалою Спілбергера — Ханіна, BDI, шкалою Zung та Торонтською шкалою, а це вимагає корекції. Курсовий прийом V.infantis 35624 хворими на НАЖХП та ЦД 2-го типу є ефективним засобом не тільки для корекції дисбіозу товстої кишки, але і зменшення проявів депресії та тривожних станів у таких пацієнтів.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки; цукровий діабет 2-го типу; депресія; *Bifidobacterium infantis* 35624

Вступ

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) охоплює спектр захворювань, тісно пов'язаних із метаболічними факторами ризику [1]. На сьогодні доведено спільність патогенетичних механізмів для НАЖХП та метаболічного синдрому, стає очевидним їх зв'язок із цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу, серцево-судинними захворюваннями, ожирінням тощо. Зайва вага та інсулінорезистентність (ІР) визнані основними факторами ризику виникнення НАЖХП. Однак не тільки переїдання, але й нездоровий раціон харчування, на-

приклад підвищене споживання продуктів, багатих на цукор і жири, недостатня фізична активність та генетична схильність, а також зміни мікробіоти кишечника та бар'єрної функції кишечника вважаються провідними факторами у розвитку НАЖХП [2].

Результати останніх досліджень указують на те, що розвиток НАЖХП пов'язаний із значними змінами у складі мікробіоти кишечника, а також підвищенням рівня бактеріальних ендотоксинів [3]. Є декілька паралельних гіпотез щодо патогенезу НАЖХП. Ожиріння разом із дієтичними звичками та факторами навко-

© «Гастроентерологія» / «Гастроэнтерология» / «Gastroenterology» («Gastroenterologia»), 2020
© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2020

Для кореспонденції: Сірчак Єлизавета Степанівна, доктор медичних наук, професор кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб, медичний факультет, Ужгородський національний університет, пл. Народна, 1, м. Ужгород, 88000, Україна; e-mail: sirchakliza777@gmail.com; контактний тел.: +38 (050) 976-17-94.
For correspondence: Yelyzaveta Szircsak, MD, PhD, Professor at the Department of propaedeutic of internal diseases, medical faculty, Uzhhorod National University, Narodna Sq., 1, Uzhhorod, 88000, Ukraine; e-mail: sirchakliza777@gmail.com; phone: +38 (050) 976-17-94.

лишнього рівня вільного зростання цієї адипоцитозу. Після у печінку, кробіомі «токсичні холестерини» кають дислипідотворення, тичного ретроброзу печі-

Роль м на шлункочний вплибути причМікробниболічними [3], із сермом подрфічними нейроспшизофрен

Експернормальнчинити помозку, зумпоказникадено, щостійкістьVifidobacteОтриманіта мозкомційним порозвитоктрішніх ор

Мікрово асоціакішечникішечниної регулмозку, яккож дляної нейрпри стрес

Отже, хворюванатричнихбіоценозікішечнипресії прНормалілежати вгресуваній у хвори

Мета: пії з вик35624 на, та ЦД 2-

лишнього середовища може призвести до підвищення рівня вільних жирних кислот у сироватці крові й до зростання рівня холестерину, розвитку IP, проліферації адипоцитів та дисфункції кишкового мікробіоценозу. Посилене надходження вільних жирних кислот у печінку разом із зміненою активністю кишкової мікробіоти призводить до накопичення тригліцеридів і «токсичних» рівнів вільних жирних кислот, вільного холестерину та інших ліпідних метаболітів, які викликають дисфункцію мітохондрій, оксидативний стрес, утворення активних форм кисню та стрес ендоплазматичного ретикулуму з формуванням запалення та фіброзу печінки [4, 5].

Роль мікробіоти кишечника не обмежується дією на шлунково-кишковий тракт, вона може мати значний вплив на функцію різних систем та органів і бути причетною до формування багатьох захворювань. Мікробний дисбактеріоз сильно асоціюється з метаболічними порушеннями (ожиріння, цукровий діабет) [3], із серцево-судинними захворюваннями, синдромом подразненої товстої кишки, целіакією, неспецифічними запальними захворюваннями кишечника, нейропсихіатричними захворюваннями, такими як шизофренія, аутизм [6], тривожні розлади, депресія [7].

Експериментальні дослідження показали, що зміна нормального складу мікробіоти кишечника може спричинити порушення поведінки та пригнічувати функції мозку, зумовити відхилення від норми в нейрохімічних показниках. У роботі С. Yang та співавт. (2017) доведено, що *Bifidobacteria* кишечника може забезпечити стійкість до хронічного стресу, а пероральний прийом *Bifidobacteria* сприяє полегшенню симптомів депресії. Отримані дані підтверджують зв'язок між кишечником та мозком, де мікробіота кишки є важливим дистанційним посередником функції мозку, який впливає на розвиток та терапевтичні наслідки захворювань внутрішніх органів [8].

Мікроструктура і когнітивні функції мозку суттєво асоціюються з конкретним профілем мікробіотів кишечника. Нормальне функціонування мікробіоти кишечника є необхідним для підтримання динамічної регуляції та контролю таких функцій головного мозку, як тривожність та соціальна поведінка, а також для нейрогенезу та нормальної серотонінергічної нейротрансмісії центральної нервової системи при стресі [9].

Отже, в основі патогенезу багатьох хронічних захворювань внутрішніх органів, а також нейропсихіатричних розладів лежать зміни в кишково-мікробіоценозі, що дозволяє припустити вплив мікробіоти кишечника на виникнення симптомів тривоги та депресії при метаболічно обумовлених захворюваннях. Нормалізація мікробного складу товстої кишки може лежати в основі профілактики виникнення та/або прогресування симптомів тривоги та депресії, у тому числі й у хворих на НАЖХП.

Мета: визначити ефективність комплексної терапії з використанням препарату *Bifidobacterium infantis* 35624 на динаміку проявів депресії у хворих на НАЖХП та ЦД 2-го типу.

Матеріали та методи

На клінічній базі кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет» (гастроентерологічне та ендокринологічне відділення ЗОКЛ ім. А. Новака) за 2016–2019 рр. обстежено 56 хворих на НАЖХП та ЦД 2-го типу. Серед обстежених було 32 чоловіки (57,1 %), жінок — 24 (42,9 %). Середній вік становив $(49,7 \pm 5,6)$ року. У контрольну групу ввійшли 20 практично здорових осіб (12 чоловіків (60,0 %), 8 жінок (40,0 %)). Середній вік становив $(47,6 \pm 5,8)$ року.

Усі дослідження були виконані за згодою пацієнтів (від усіх хворих було отримано письмову згоду щодо проведення відповідних діагностично-лікувальних заходів), а методика їх проведення відповідала Гельсінській декларації прав людини 1975 р. та її перегляду 1983 р., Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та законодавству України.

Усі обстежені пацієнти підлягали дослідженню за загальноклінічними, антропометричними, інструментальними та лабораторними методами. Для верифікації діагнозу звертали увагу на характер скарг, анамнез захворювання. При антропометричному дослідженні визначали зріст, масу тіла, окружність талії, а також розраховували індекс маси тіла (ІМТ). Згідно з рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я, хворих розподілили залежно від показника ІМТ, при якому ІМТ $16,0 \text{ кг/м}^2$ і менше відповідав вираженому дефіцитові маси тіла; $16,0$ – $18,5$ — недостатній масі тіла; $18,0$ – $24,9$ — нормальній масі; $25,0$ – $29,9$ — надлишкової масі; $30,0$ – $34,9$ — ожирінню I ступеня; $35,0$ – $39,9$ — ожирінню II ступеня; $40,0$ і більше — ожирінню III ступеня [10].

Усім хворим виконано ультразвукове дослідження органів черевної порожнини за загальноприйнятою методикою. У сироватці крові проведено стандартні загальні та біохімічні дослідження для визначення функціонального стану печінки, показників ліпідного обміну, вуглеводного обміну (глюкози, інсуліну, глікозильованого гемоглобіну (HbA1c, %)).

Діагноз НАЖХП встановили згідно з критеріями уніфікованого клінічного протоколу (Наказ МОЗ України від 06.11.2014 р. № 826) та клінічними рекомендаціями EASL-EASD-EASO щодо діагностики та лікування НАЖХП [11]. Ступінь ураження печінки розраховано з використанням сурогатних маркерів фіброзу за допомогою онлайн-калькуляторів NAFLD fibrosis score (NFS), Fibrosis 4 calculator (FIB-4), а також фібротесту.

Діагноз ЦД 2-го типу встановлено згідно з рекомендаціями IDF (2005 р.), а також із урахуванням критеріїв уніфікованого клінічного протоколу (Наказ МОЗ України від 21.12.2012 № 1118) [12]. Ступінь тяжкості ЦД 2-го типу оцінювали за рівнем HbA1c (норма — до 6,0 %).

Дослідження якісного й кількісного складу мікрофлори товстої кишки (ТК) до та після лікування проводили методом посіву десятикратних розведень (10^{-1} – 10^{-9}) фекалій на стандартний набір селективних і диференційно-діагностичних поживних середовищ для виділення аеробних й анаеробних мікроорганізмів.

мів. Ступінь дисбіозу ТК оцінювали за класифікацією І.Б. Куваєвої, К.С. Ладоло (1991).

Порушення функції центральної нервової системи (ЦНС) визначали в обстежених хворих до та після лікування (через 6 місяців) за допомогою таких тестів:

1. Шкала самооцінки Ч.Д. Спілбергера (1972) у модифікації Ю.Л. Ханіна (1976) — дозволяє шляхом самооцінки визначити рівень тривожності на певний момент (реактивна тривожність як стан) та особистої тривожності (як сталої характеристики людини). Реактивна тривожність характеризується напруженням, нервозністю, неспокоєм. Особиста тривожність характеризується схильністю сприймати велике коло ситуацій станом тривоги. Результати оцінюються так: до 30 — низька, 31–45 — помірна, 46 і більше — висока тривожність.

2. Шкала депресії Бека (BDI). Цей опитувальник складається з 21 групи тверджень. Хворим пропонують прочитати уважно й обвести номер (0, 1, 2 або 3) твердження, що найкраще відображає їх самопочуття протягом останнього тижня, включно з поточним днем. Дозволяє охарактеризувати емоційну сферу пацієнтів.

3. Методика визначення рівня депресії, розроблена V. Zung (1965). Використовується для виявлення й кількісної оцінки вираженості депресивних розладів при різних соматичних захворюваннях. Нормативні показники шкали в здорових осіб становлять менше 50 балів, 50–59 балів характеризують наявність мінімальної, легкої депресії, 60–69 балів — наявність помірної депресії, 70 балів і вище вказують на тяжку, виражену депресію.

4. Торонтська алекситимічна шкала призначена для оцінки трьох основних якостей алекситимії:

- труднощі у визначенні та описі власних переживань;
- складність у проведенні розбіжностей між почуттями й тілесними відчуттями;
- сфокусованість більшою мірою на зовнішніх подіях, ніж на внутрішніх переживаннях.

За даними авторів методики, алекситимічний тип особистості отримує 74 бали й вище, неалекситимічний — 62 бали й нижче.

Надання медичної допомоги хворим на НАЖХП та ЦД 2-го типу проводили згідно з клінічними протоколами лікування МОЗ України та відповідно до локальних протоколів. Для контролю рівня глюкози в сироватці крові обстеженим пацієнтам призначали пероральні цукрознижувальні препарати (метформін) на фоні дієтичного харчування та модифікації способу життя, при потребі проводили інсулінотерапію. Усім обстеженим, хворим на НАЖХП та ЦД 2-го типу, призначено препарат урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) урсофальк (фірми «Др. Фальк Фарма ГмБХ», Німеччина) із розрахунку 20 мг/кг маси тіла. Лікування УДХК продовжували протягом 6 місяців.

Хворих на НАЖХП та ЦД 2-го типу розподілено на дві клінічні групи — залежно від методу корекції дисбіозу товстої кишки (ДТК) — проведеного лікування, а саме:

- до I групи увійшли 26 хворих, яким призначено комбінований пробіотик опефера (фірми World

Medicine Europe) по 2 капсули 3 рази на добу після прийому їжі протягом 4 тижнів. Опефера — пробіотик, до складу якого входять живі ліофілізовані бактерії (*Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus plantarum*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium* spp. (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*), *Saccharomyces boulardii*, сухий екстракт квітів ромашки аптечної, інулін. Як підтримуючу терапію після курсу лікування з використанням опефери хворим призначено препарат лактулози медулак (фірми World Medicine Europe) по 15 мл 3 рази на добу протягом 5 місяців;

— до II групи увійшли 30 хворих, яким для лікування ДТК додатково призначено препарат *Bifidobacterium infantis* (*B.infantis*) 35624 альфлорекс (фірми Biocodex) по 1 капсулі 1 раз на добу. Лікування препаратом *B.infantis* продовжували до 6 місяців.

Наукове дослідження виконане в рамках НДР № 851 «Механізми формування ускладнень при захворюваннях печінки та підшлункової залози, методи їх лікування та профілактики», номер державної реєстрації: 0115U001103, а також загальнокафедральної теми кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб ДВНЗ «Ужгородський національний університет».

Аналіз і обробку результатів обстеження хворих проведено за допомогою комп'ютерної програми Statistics for Windows v.7.0 (StatSoft Inc., USA) з використанням параметричних та непараметричних методів оцінки отриманих результатів.

Результати

Застосування лабораторно-інструментальних методів обстеження до лікування дало змогу встановити ураження печінки в усіх 56 обстежених хворих, що відповідало критеріям неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ).

У всіх обстежених нами хворих встановлено ЦД 2-го типу переважно легкого та середнього ступеня тяжкості, що характеризувалося відсутністю гіпоглікемічних реакцій, рівнем глюкози в крові натще до 8,5 ммоль/л, після їжі — до 10 ммоль/л, HbA1c не перевищував 7 %.

Як бачимо на рис. 1 і 2, в обстежених хворих як I, так і II групи до лікування частіше діагностовані ожиріння I ступеня (у 38,5 % хворих I групи та у 40,0 % хворих II групи) та надмірна вага (у 34,6 % хворих I групи та у 33,3 % хворих II групи). Проведена комплексна терапія у хворих обох груп позитивно вплинула на показники вгодованості, що проявлялося перерозподілом обстежених за результатами ІМТ, а саме: після лікування збільшилася кількість осіб з надмірною вагою та нормальною масою тіла.

Аналіз мікробіологічного дослідження фекалій в обстежених хворих обох груп до лікування вказує на виражені зміни в кількісному і якісному складі мікрофлори ТК. У всіх обстежених пацієнтів з НАСГ та ЦД 2-го типу визначали зниження рівня представників анаеробної флори: біфідобактерій нижче 10^7 , а також лактобактерій нижче 10^6 , що супроводжувалось підвищенням кількості представників патогенної мікрофлори в товстій кишці. Результати наведені у табл. 1 та 2.

Показ
Bifidobacter
частота (%)
Ig KYO/г
Lactobacill
частота (%)
Ig KYO/г
Escherichia
частота (%)
Ig KYO/г
Enterococo
частота (%)
Ig KYO/г
Enterobact
частота (%)
Ig KYO/г
Citrobacte
частота (%)
Ig KYO/г
Klebsiella:
частота (%)
Ig KYO/г
Clostridiu
частота (%)
Ig KYO/г
Proteus:
частота (%)
Ig KYO/г
Candida:
частота (%)
Ig KYO/г

Примітки:
** — $p < 0,05$
^^ — $p < 0,01$

Таблиця 1 — Динаміка кількісного та якісного складу мікрофлори ТК в обстежених хворих І і контрольній групі

Показник	Обстежені хворі І групи (n = 26)		
	до лікування	після 6-місячного лікування	
		через 1 міс.	через 3 міс.
<i>Bifidobacterium</i> :	Контрольна група 100,0 % (8,61 ± 0,13)		
частота (%)	80,8*	100,0 [^]	92,3
Ig КУО/г	6,11 ± 0,17**	8,23 ± 0,22 ^{^^}	7,89 ± 0,15 [^]
<i>Lactobacillus</i> :	Контрольна група 100,0 % (6,84 ± 0,15)		
частота (%)	84,6*	100,0 [^]	92,3
Ig КУО/г	5,01 ± 0,22*	6,53 ± 0,36 [^]	6,37 ± 0,27 [^]
<i>Escherichia</i> :	Контрольна група 100,0 % (7,95 ± 0,08)		
частота (%)	88,5	96,2	88,5
Ig КУО/г	5,99 ± 0,21*	7,22 ± 0,45 [^]	7,09 ± 0,16
<i>Enterococcus</i> :	Контрольна група 100,0 % (7,55 ± 0,22)		
частота (%)	46,2**	84,6 ^{^^}	76,9 ^{^^}
Ig КУО/г	5,40 ± 0,18**	7,04 ± 0,33 [^]	6,51 ± 0,44 [^]
<i>Enterobacter</i> :	Контрольна група 25,0 % (1,13 ± 0,09)		
частота (%)	42,3*	30,8 [^]	34,6
Ig КУО/г	3,07 ± 0,35**	1,84 ± 0,27 [^]	2,01 ± 0,45 [^]
<i>Citrobacter</i> :	Контрольна група 45,0 % (1,45 ± 0,07)		
частота (%)	23,1*	42,3 [^]	34,6
Ig КУО/г	2,85 ± 0,23*	1,76 ± 0,22 [^]	2,11 ± 0,27
<i>Staphylococcus</i> :	Контрольна група 35,0 % (3,23 ± 0,11)		
частота (%)	53,8*	38,5	42,3
Ig КУО/г	4,80 ± 0,23*	3,95 ± 0,19	4,17 ± 0,34
<i>Klebsiella</i> :	Контрольна група 20,0 % (1,07 ± 0,07)		
частота (%)	53,8**	34,6 [^]	46,2
Ig КУО/г	3,86 ± 0,52**	1,78 ± 0,21 ^{^^}	2,13 ± 0,22 [^]
<i>Clostridium</i> :	Контрольна група 15,0 % (4,22 ± 0,19)		
частота (%)	42,3**	23,1 ^{^^}	34,6
Ig КУО/г	5,41 ± 0,34*	4,94 ± 0,17	5,18 ± 0,31
<i>Proteus</i> :	Контрольна група 10,0 % (0,33 ± 0,08)		
частота (%)	34,6**	15,4 [^]	26,9
Ig КУО/г	2,71 ± 0,44**	1,14 ± 0,65 ^{^^}	1,48 ± 0,20 [^]
<i>Candida</i> :	Контрольна група 10,0 % (3,26 ± 0,08)		
частота (%)	23,1*	15,4	15,4
Ig КУО/г	4,29 ± 0,32*	3,99 ± 0,44	4,01 ± 0,36

Примітки: відмінності між показниками в контрольній групі та в обстежених пацієнтів вірогідні: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; різниця між показниками в обстежених хворих до і після лікування вірогідна: [^] — $p < 0,05$; ^{^^} — $p < 0,01$.

Таблиця 2 — Динаміка кількісного та якісного складу мікрофлори ТК в обстежених хворих II та контрольній групі

Показник	Обстежені хворі (n = 30)		
	до лікування	після 6-місячного лікування	
		через 1 міс.	через 3 міс.
<i>Bifidobacterium</i> :	Контрольна група 100,0 % (8,61 ± 0,13)		
частота (%)	80,0*	100,0^	100,0^
Ig KYO/г	6,01 ± 0,24**	8,17 ± 0,45^	8,32 ± 0,26^^
<i>Lactobacillus</i> :	Контрольна група 100,0 % (6,84 ± 0,15)		
частота (%)	83,3*	100,0^	100,0^
Ig KYO/г	5,11 ± 0,27*	6,04 ± 0,56	6,51 ± 0,33^
<i>Escherichia</i> :	Контрольна група 100,0 % (7,95 ± 0,08)		
частота (%)	90,0	93,3	96,7
Ig KYO/г	6,04 ± 0,23**	7,11 ± 0,45^	7,23 ± 0,34^
<i>Enterococcus</i> :	Контрольна група 100,0 % (7,55 ± 0,22)		
частота (%)	43,3**	83,3^^	86,7^^
Ig KYO/г	5,21 ± 0,14**	6,77 ± 0,27^	6,98 ± 0,44^^
<i>Enterobacter</i> :	Контрольна група 25,0 % (1,13 ± 0,09)		
частота (%)	40,0*	33,3	30,0
Ig KYO/г	3,13 ± 0,20**	1,86 ± 0,44^^	1,77 ± 0,24^^
<i>Citrobacter</i> :	Контрольна група 45,0 % (1,45 ± 0,07)		
частота (%)	26,7*	40,0	43,3^
Ig KYO/г	2,82 ± 0,11*	1,98 ± 0,46	1,82 ± 0,25^
<i>Staphylococcus</i> :	Контрольна група 35,0 % (3,23 ± 0,11)		
частота (%)	50,0*	40,0	36,7^
Ig KYO/г	4,93 ± 0,26*	3,98 ± 0,20^	3,82 ± 0,25^
<i>Klebsiella</i> :	Контрольна група 20,0 % (1,07 ± 0,07)		
частота (%)	53,3**	43,3	30,0^^
Ig KYO/г	3,65 ± 0,42**	1,88 ± 0,40^^	1,67 ± 0,86^^
<i>Clostridium</i> :	Контрольна група 15,0 % (4,22 ± 0,19)		
частота (%)	43,3**	30,0	23,3^^
Ig KYO/г	5,45 ± 0,27*	4,92 ± 0,21	4,78 ± 0,33^
<i>Proteus</i> :	Контрольна група 10,0 % (0,33 ± 0,08)		
частота (%)	36,7**	23,3	16,7^
Ig KYO/г	2,60 ± 0,34**	1,07 ± 0,40^^	0,99 ± 0,45^^
<i>Candida</i> :	Контрольна група 10,0 % (3,26 ± 0,08)		
частота (%)	23,3*	16,7	13,3
Ig KYO/г	4,11 ± 0,20*	3,57 ± 0,10	3,45 ± 0,28

Примітки: відмінності між показниками у контрольній групі та в обстежених пацієнтів вірогідні: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; різниця між показниками в обстежених хворих до і після лікування вірогідна: ^ — $p < 0,05$; ^^ — $p < 0,01$.

Після 6-місячного лікування (у хворих I та II групи) відбулося часткове та якісне нормалізація складу всієї обстеженої мікрофлори. Значно знизилася кількість *Klebsiella* та *Enterobacter*. У хворих II групи спостерігалося вторне мікробіоценоз, який складався з комплексних форм.

При аналізі встановлено, що у хворих I та II груп відбулося часткове та якісне нормалізація складу всієї обстеженої мікрофлори. Значно знизилася кількість *Klebsiella* та *Enterobacter*. У хворих II групи спостерігалося вторне мікробіоценоз, який складався з комплексних форм.

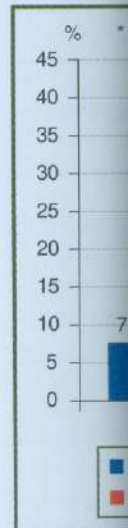


Рис. 1

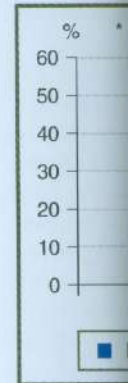


Рис. 2

Після 6-місячної комплексної терапії з використанням мультипробіотика з переходом на прийом лактулози (у хворих I групи) та препарату *B.infantis* 35624 (у хворих II групи) виявлено позитивну динаміку в кількісному та якісному складі мікрофлори товстої кишки, а саме нормалізацію кількості *Bifidobacterium* та *Lactobacillus* у всіх обстежуваних хворих обох груп, що супроводжувалося зниженням кількості *Proteus*, *Candida*, *Clostridium*, *Klebsiella* та патогенних стафілококів (табл. 1, 2). Повторне мікробіологічне дослідження калу в обстежених хворих виконано через 1 місяць після припинення комплексного лікування, а також через 3 місяці.

При аналізі ефективності призначених пробіотиків встановлено цікаві відмінності в групах пацієнтів. У хворих I групи (місячний курс лікування з використанням мультипробіотика та подальшим прийомом лактулози (5 місяців)) позитивний ефект при повторному бактеріологічному дослідженні через 1 місяць після припинення лікування не відрізнявся від такого у пацієнтів II групи, що отримували препарат *B.infantis* 35624. Повторне мікробіологічне дослідження фекалій (через 3 місяці після припинення лікування) у хворих

на НАСГ та ЦД 2-го типу дає змогу встановити, що системний прийом *B.infantis* 35624 призводить до стійкої нормалізації мікрофлори ТК, тоді як такого ефекту у хворих I групи не встановлено.

При аналізі ступеня тяжкості дисбіотичних змін до лікування у хворих обох груп діагностували переважно дисбіоз II ступеня (у 53,8 і 53,3 % хворих відповідно) (рис. 3, 4).

Перерозподіл обстежених хворих після закінчення комплексного лікування (через 3 місяці) за ступенями вираженості дисбіотичних змін ТК наведено на рис. 3, 4. При цьому в 50,0 % хворих на фоні лікування з використанням препарату *B.infantis* 35624 діагностовано нормалізацію кількісного і якісного складу мікрофлори ТК.

Нами проаналізовано стан емоційної сфери та її вираженість у хворих на НАЖХП та ЦД 2-го типу до та після лікування з використанням нейропсихометричного тестування.

Шкала самооцінки Ч.Д. Спілбергера та Ю.Л. Ханіна показала виражену ситуаційну тривожність в обстежених пацієнтів. Показник реактивної тривожності, що залежить від життєвої ситуації пацієнта, значно

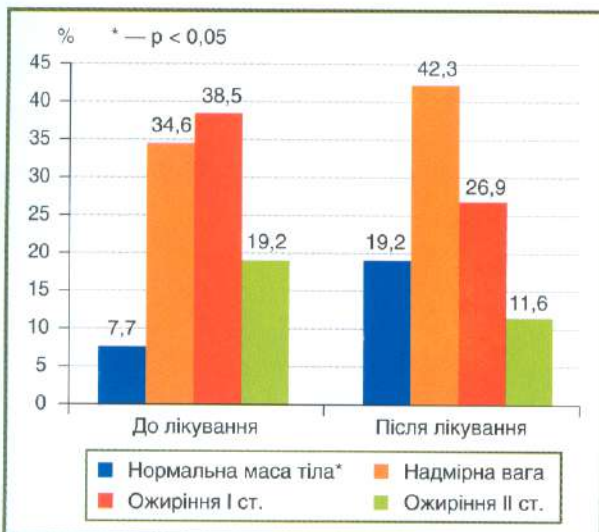


Рисунок 1 — Динаміка показників ІМТ в обстежених хворих I групи на фоні комплексного лікування

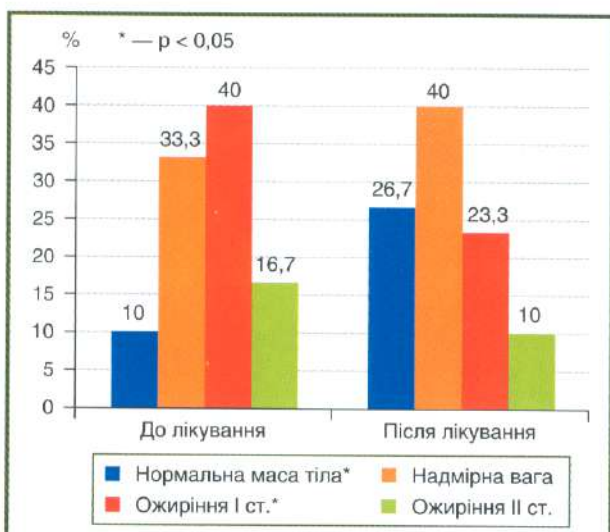


Рисунок 2 — Динаміка показників ІМТ в обстежених хворих II групи на фоні комплексного лікування

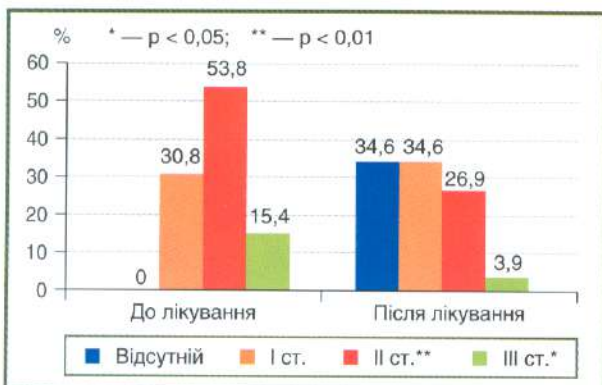


Рисунок 3 — Динаміка ступенів дисбіозу ТК в обстежених хворих I групи на фоні комплексного лікування

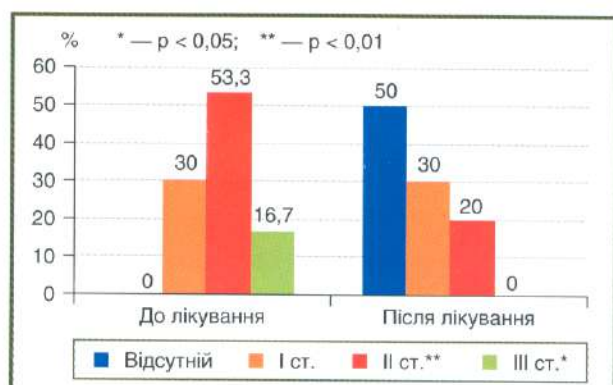


Рисунок 4 — Динаміка ступенів дисбіозу ТК в обстежених хворих II групи на фоні комплексного лікування

покращився в II групі (прийом препарату *V.infantis* 35624). До лікування показник у хворих II групи становив $(45,1 \pm 12,2)$ бала, а після лікування зменшився до $(22,1 \pm 7,7)$ бала. У I групі обстежених цей показник змінився з $(44,4 \pm 11,5)$ бала лише до $(39,8 \pm 10,2)$ бала (рис. 5, 6).

При дослідженні емоційної сфери за результатами BDI виявили наявність помірної депресії та легкої депресії, ніж тривожності, у хворих з НАСГ та ЦД 2-го

типу до лікування (рис. 7, 8). При аналізі результатів тестування за BDI виявлена більша частка відповідей на питання, що характеризують когнітивні, апатичні та соматичні прояви депресії. Як показав цей тест, більш ефективним щодо проявів депресії стало лікування з використанням *V.infantis* 35624.

У переважній більшості хворих на НАЖХП та ЦД 2-го типу мають місце прояви легкої або маскованої депресії за шкалою Zung (рис. 9, 10) на фоні вегетативної

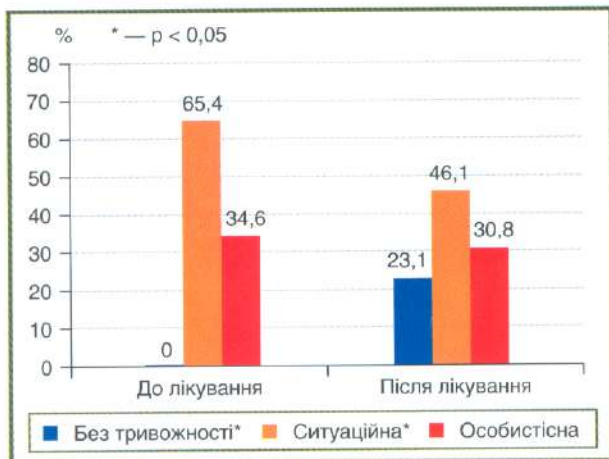


Рисунок 5 — Динаміка показників шкали самооцінки Спілбергера — Ханіна у хворих I групи на фоні комплексного лікування

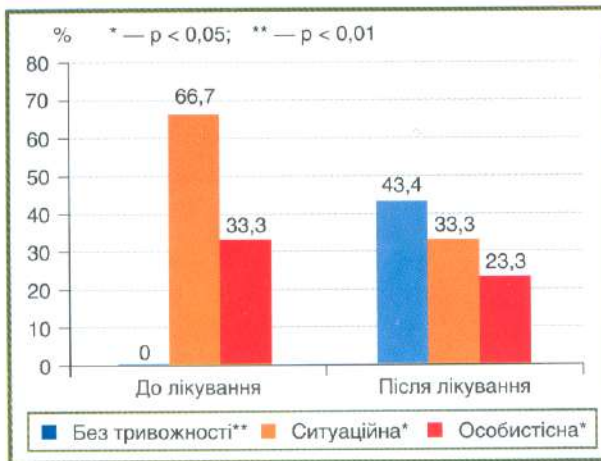


Рисунок 6 — Динаміка показників шкали самооцінки Спілбергера — Ханіна у хворих II групи на фоні комплексного лікування

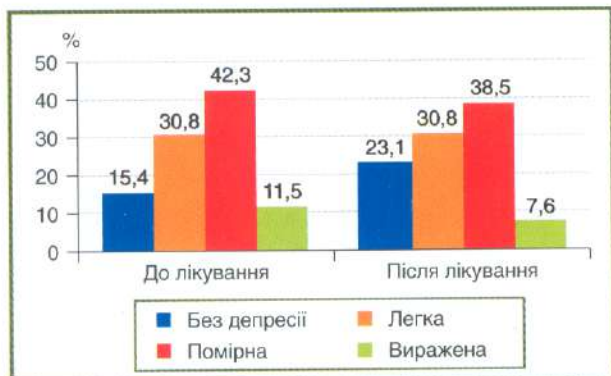


Рисунок 7 — Динаміка вираженості депресії за шкалою BDI у хворих I групи на фоні комплексного лікування

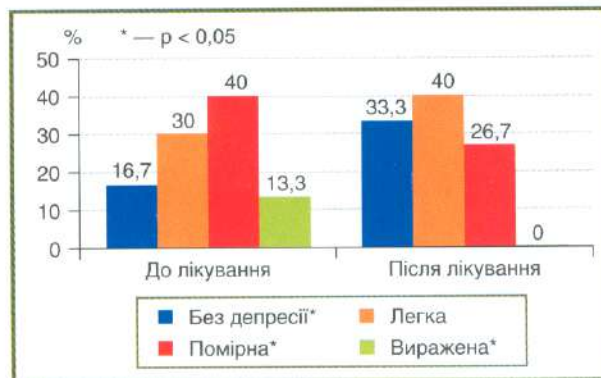


Рисунок 8 — Динаміка вираженості депресії за шкалою BDI у хворих II групи на фоні комплексного лікування

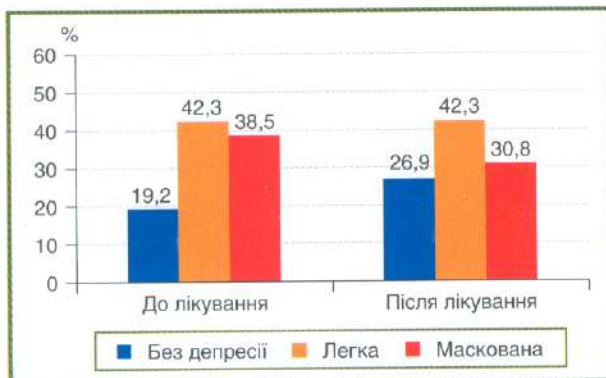


Рисунок 9 — Динаміка вираженості депресії за шкалою Zung у хворих I групи на фоні комплексного лікування

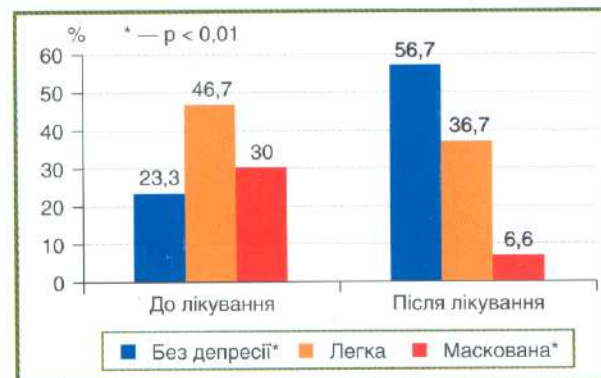


Рисунок 10 — Динаміка вираженості депресії за шкалою Zung у хворих II групи на фоні комплексного лікування

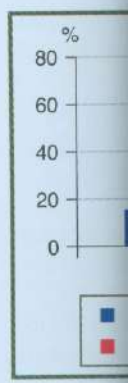


Рис. Торонто...
 лальності...
 фоні курсу...
V.infantis...
 Алексис...
 шії, переж...
 вербалізув...
 НАЖХП та...
V.infantis а...
 Отже, у...
 соматична...
 проявами...
 При цьому...
 рушенням

Обговорення
 Провед...
 ні зміни в...
 товстої ки...
 Окрім тог...
 часто визн...
 депресії, т...
 ність лікув...
 Результ...
 чать про в...
 НАЖХП [...
 атозом, Н...
 мікробіоло...
 що підтвер...
 печінки і н...
 Протяг...
 джується у...
 зок» завдя...
 зв'язків м...
 темами [6...
 пов'язані...
 кома двос...
 структура...
 ються з к...
 Нормальн...
 необхідни...
 контролю...
 ність та се...
 нормальн...
 стресі та в



Рисунок 11 — Динаміка показників Торонтської шкали у хворих I групи на фоні комплексного лікування

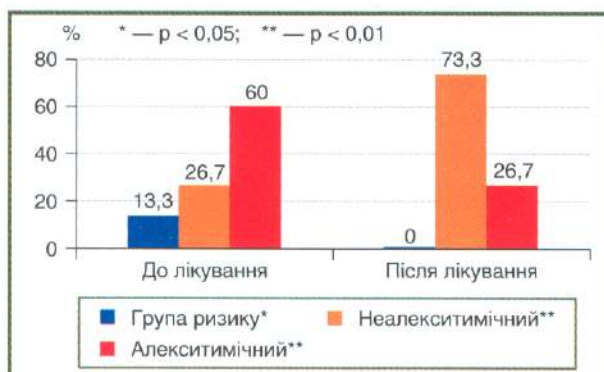


Рисунок 12 — Динаміка показників Торонтської шкали у хворих II групи на фоні комплексного лікування

лабільності. Ці симптоми ефективно зменшуються на фоні курсового прийому пробіотичного препарату *B.infantis*.

Алекситимія — нездатність хворого називати емоції, пережиті ним самим або іншими людьми, тобто вербалізувати їх, має місце у 60,0–61,5 % хворих на НАЖХП та ЦД 2-го типу. На фоні курсового прийому *B.infantis* алекситимія зменшується на 34,3 %.

Отже, у хворих на НАЖХП (НАСГ) та ЦД 2-го типу соматична патологія супроводжується вираженими проявами депресії, тривожності, невпевненості у собі. При цьому ці зміни більш виражені у пацієнтів з порушенням ІМТ.

Обговорення

Проведені нами дослідження свідчать про виражені зміни в кількісному та якісному складі мікрофлори товстої кишки у хворих на НАЖХП та ЦД 2-го типу. Окрім того, у цих хворих із поєднаною патологією часто визначаються легкі та помірно виражені прояви депресії, тривожності, що може вплинути на ефективність лікування й вимагає корекції.

Результати все більшої кількості досліджень свідчать про важливу роль кишкових бактерій у патогенезі НАЖХП [3, 13]. Зміни мікробного складу пов'язані зі стеатозом, НАСГ та фіброзом, також доказані асоціації між мікробіологічними продуктами кишечника та НАЖХП, що підтверджує гіпотезу про взаємозв'язок кишечника та печінки і навпаки (Panasevic M.R. et al., 2017) [14].

Протягом останніх кількох років усе більше утверджується усвідомлення важливості осі «кишечник — мозок» завдяки доказам, що базуються на розумінні нових зв'язків між імунною, ендокринною та нервовою системами [6]. Встановлено, що кишечник та мозок тісно пов'язані між собою у вісь «кишечник — мозок» кількома двоспрямованими сигнальними шляхами. Мікροструктура та когнітивні функції мозку суттєво асоціюються з конкретним профілем мікробіотів кишечника. Нормальне функціонування мікробіоти кишечника є необхідним для підтримання динамічної регуляції та контролю таких функцій головного мозку, як тривожність та соціальна поведінка, а також для нейрогенезу та нормальної серотонінергічної нейротрансмісії ЦНС при стресі та відповіді на антидепресанти [15].

Отже, як указують і результати наших досліджень, кишковий дисбіоз асоціюється з вираженими порушеннями психоневрологічної симптоматики, що особливо виражене у хворих з поєднаною патологією (НАЖХП, ЦД 2-го типу, ожиріння).

D. Rodrigues-Amorim та співавт. (2017) вказують, що дисбактеріоз кишечника може активувати Th17-клітини, викликаючи запалення шлунково-кишкового тракту, а також відіграє важливу роль у формуванні нейропсихіатричних захворювань [7].

Стає очевидним факт, що нормалізація кишкової мікробіоти може бути передумовою нормалізації тривожних і депресивних розладів у хворих з різними соматичними захворюваннями, що супроводжуються дисбіозом кишечника. L. Desbonnet та співавт. (2010) на тваринній моделі продемонстрували антидепресивні властивості саме *B.infantis* 35624. Відомо, що більшість антидепресантів діють через збільшення рівня серотоніну, і, як доведено, мікробіота може синтезувати серотонін і цим самим впливати на його рівні у мозку. Пероральний прийом *Bifidobacterium infantis* збільшив рівень попередника серотоніну — триптофану — в плазмі шурів, що вказує на те, що штам може мати потенціал як антидепресант [16, 17].

Отже, вплив *B.infantis* на серотонін разом із проявами антидепресивних властивостей може становити особливий інтерес у лікуванні захворювань, патогенез яких пов'язаний із дисбіотичними змінами ТК, а також які мають перебіг із вираженими розладами психоневрологічної симптоматики.

Результати наших досліджень указують на значний позитивний віддалений ефект на мікрофлору ТК курсового прийому *B.infantis* 35624 у хворих на НАЖХП (НАСГ) та ЦД 2-го типу. Продемонстровано значне зменшення вираженості депресії, тривожності на фоні нормалізації мікробного складу товстої кишки при тривалому прийомі *B.infantis* 35624 у хворих на НАЖХП та ЦД 2-го типу.

Необхідне подальше вивчення оцінки ефективності призначеної схеми терапії у хворих з поєднаною патологією, а також дослідження, спрямовані на визначення можливих зв'язків між певними мікробними асоціаціями та порушенням нейровегетативного статусу у хворих на НАЖХП, ЦД 2-го типу та ожиріння.

Висновки

1. У хворих на НАЖХП та ЦД 2-го типу встановлено дисбіоз кишечника переважно II (у 53,3–53,8 % обстежених) та I ступенів (30,0–30,8 % обстежених).

2. У хворих на НАЖХП та ЦД 2-го типу визначаються тривожні розлади, помірно виражені прояви депресії за шкалою Спілбергера — Ханіна, ВДІ, шкалою Zung та Торонтською шкалою, а це вимагає корекції.

3. Курсовий прийом *B.infantis* 35624 хворими на НАЖХП та ЦД 2-го типу є ефективним засобом не тільки для корекції дисбіозу ТК, а також і зменшення проявів депресії та тривожних станів у таких пацієнтів.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Інформація про внесок кожного автора: Сірчак Є.С. — концепція і дизайн дослідження, аналіз отриманих даних; Грига В.І. — анкетування хворих, збирання й обробка матеріалів, написання тексту; Петричко О.І. — проведення анкетування хворих; Пичкар Й.І. — підбір тематичних хворих.

Список літератури

1. Степанов Ю.М., Недзвецька Н.В., Ягмур В.Б., Кленіна І.А. Неалкогольна жирова хвороба печінки: особливості метаболічних змін на різних етапах розвитку хвороби. *Гастроентерологія*. 2018. Т. 52. № 1. С. 13–18.
2. Brandt A., Hernández-Arriaga A., Kehm R. et al. Metformin attenuates the onset of non-alcoholic fatty liver disease and affects intestinal microbiota and barrier in small intestine. *Scientific Reports*. 2019. № 9. P. 6668. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43228-0>.
3. Boursieres J., Mueller O., Barret M. et al. The Severity of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Associated With Gut Dysbiosis and Shift in the Metabolic Function of the Gut Microbiota. *Hepatology*. 2016. № 3(63). P. 764–775.
4. Buzzetti E., Pinzani M., Tsochatzis E.A. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. 2016. № 65. P. 1038–1048.
5. Satapati S., Sunny N.E., Kucejova B. et al. Elevated TCA cycle function in the pathology of diet-induced hepatic insulin resistance and fatty liver. *Journal of Lipid Research*. 2012. Vol. 53(6). P. 1080–1092.
6. Morris G., Berk M., Carvalho A. et al. The Role of the Microbial Metabolites Including Tryptophan Catabolites and Short

Chain Fatty Acids in the Pathophysiology of Immune-Inflammatory and Neuroimmune Disease. *Mol. Neurobiol.* 2017. № 54(6). P. 4432–4451.

7. Rodrigues-Amorim D., Rivera-Baltanás T., Regueiro B. et al. The role of the gut microbiota in schizophrenia: Current and future perspectives. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2018. № 21. P. 1–15.

8. Zhan G., Yang N., Li S. et al. Abnormal gut microbiota composition contributes to cognitive dysfunction in SAMP8 mice. *AGING*. 2018. Vol. 10. № 6. P. 1257–1267.

9. Lozupone M., Seripa D., Stella E. et al. Innovative biomarkers in psychiatric disorders: a major clinical challenge in psychiatry. *Expert Review of Proteomics*. 2017. Vol. 14. № 9. P. 809–824.

10. WHO: Global Database on Body Mass Index. Available from: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html.

11. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO) EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*. 2016. № 64. P. 1388–1402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.

12. Ахутіна Т.В., Меликян З.А. Нейропсихологическое тестирование: обзор современных тенденций. К 110-летию со дня рождения А.П. Лурия. *Клиническая и специальная психология*. 2012. № 2. С. 1–20. www.psyjournals.ru/psychclin.

13. Van Best N., Jansen P.L., Rensen S.S. The gut microbiota of nonalcoholic fatty liver disease: current methods and their interpretation. *Hepatology*. 2015. № 9. P. 406–415.

14. Panasevich M.R., Pepler W.T., Oerther D.B. et al. Microbiome and NAFLD: potential influence of aerobic fitness and lifestyle modification. *Physiol. Genomics*. 2017. № 49. P. 385–399.

15. Caroline P., Brietzke E., Rosenblat J.D. et al. Probiotics for the treatment of depressive symptoms: An anti-inflammatory mechanism? *Brain, Behavior, and Immunity*. 2018. Jul 18. S0889-1591(18)30304-0.

16. Desbonnet L., Garrett L., Clarke G. et al. Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression. *Neuroscience*. 2010. № 170(4). P. 1179–1188.

17. O'Mahony L., McCarthy J., Kelly P. et al. *Lactobacillus* and *bifidobacterium* in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology*. 2005. № 128(3). P. 541–551.

Отримано/Received 21.01.2020

Рецензовано/Revised 05.02.2020

Прийнято до друку/Accepted 10.02.2020 ■

Сірчак Є.С., Грига В.І., Петричко О.І., Пичкар Й.І.
ГВУЗ «Ужгородський національний університет», г. Ужгород, Україна

Эффективность использования *Bifidobacterium infantis* 35624 у больных неалкогольной жировой болезнью печени

Резюме. Актуальность. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) охватывает спектр заболеваний, тесно связанных с метаболическими факторами риска. **Цель:** изучить эффективность терапии с использованием препарата *Bifidobacterium infantis* (*B.infantis*) 35624 на динамику проявлений депрессии у больных НАЖБП и сахарным диабетом (СД) 2-го типа. **Материалы и методы.** Обследовано 56 больных

НАЖБП. Больные разделены на 2 группы: больные I группы (n = 26) для коррекции дисбиоза толстой кишки (ДТК) получили комбинированный пробиотик; II группы (n = 30) — препарат *B.infantis*. Нарушение функций центральной нервной системы определяли с помощью таких нейропсихометрических тестов, как шкала самооценки Спилбергера — Ханіна, шкала депрессии Бека (BDI), шкала Zung, Торонтская алек-

ситимическая группа до лечения количественно устойчивой кишки. У патологии соприессии, тревожено значительности в устойчивой кишки пных НАЖБП СД 2-го типа

Ye.S. Sirchak, V. Uzhhorod Nat

Abstract. Bac includes a spe with metabolic determine the rium infantis (sion manifesta tes mellitus (1 with NAFLD the first group for the correct received *B.inf were determin (Spielberg-Ha Zung Self-Rat Results. Analy patients of bo changes in the tinal microflo*

ситимическая шкала. **Результаты.** Анализ микробиологического исследования фекалий у обследованных больных обеих групп до лечения указывает на выраженные изменения в количественном и качественном составе микрофлоры толстой кишки. У больных НАЖБП и СД 2-го типа соматическая патология сопровождается выраженными проявлениями депрессии, тревожности, неуверенности в себе. Продемонстрировано значительное уменьшение выраженности депрессии, тревожности на фоне нормализации микробного состава толстой кишки при длительном приеме *B.infantis* 35624 у больных НАЖБП и СД 2-го типа. **Выводы.** У больных НАЖБП и СД 2-го типа установлено ДТК преимущественно II (у 53,3–

53,8 % обследованных) и I степеней (у 30,0–30,8 % обследованных). У больных НАЖБП и СД 2-го типа определяются тревожные расстройства, умеренно выраженные проявления депрессии по шкале Спилбергера – Ханина, BDI, шкале Zung и Торонтской шкале, что требует соответствующей коррекции. Курсовой прием *B.infantis* 35624 у больных НАЖБП и СД 2-го типа является эффективным средством не только для коррекции дисбиоза толстой кишки, но и коррекции проявлений депрессии и тревожных состояний у данных пациентов. **Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени; сахарный диабет 2-го типа; депрессия; *Bifidobacterium infantis* 35624

Ye.S. Sirchak, V.I. Griga, O.I. Petrichko, Y.I. Pichkar
Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine

Efficiency of using *Bifidobacterium infantis* 35624 in patients with non-alcoholic fatty liver disease

Abstract. Background. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) includes a spectrum of diseases, which are closely associated with metabolic risk factors. The purpose of the research was to determine the effect of comprehensive therapy using *Bifidobacterium infantis* (*B.infantis*) 35624 drug on the dynamics of depression manifestations in patients with NAFLD and type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Materials and methods.** Fifty-six patients with NAFLD were examined. They were divided into 2 groups: the first group (n = 26) of patients received a combined probiotic for the correction of colon dysbiosis, the second group (n = 30) received *B.infantis* preparation. Central nervous system disorders were determined using the following neuropsychometric tests (Spielberg-Hanin Self-Rating Scale, Beck Depression Inventory, Zung Self-Rating Depression Scale, Toronto Alexithymia Scale). **Results.** Analysis of microbiological study of feces in the examined patients of both groups before treatment indicates pronounced changes in the quantitative and qualitative composition of intestinal microflora. In patients with NAFLD and T2DM, somatic

pathology is accompanied by marked manifestations of depression, anxiety, self-doubt. The research demonstrated a significant decrease in the severity of depression and anxiety on the background of normalization of the microbial composition of the colon with long-term administration of *B.infantis* 35624 in patients with NAFLD and T2DM. **Conclusions.** In patients with NAFLD and T2DM, colon dysbiosis was detected, mainly degrees II (in 53.3–53.8 % of surveyed people) and I (in 30.0–30.8 % of individuals). Patients with NAFLD and T2DM are diagnosed with anxiety disorders, moderate manifestations of depression on the Spielberg-Hanin scale, Beck Depression Inventory, Zung Self-Rating Depression Scale, and Toronto Alexithymia Scale, which requires correction. Course intake of *B.infantis* 35624 by patients with NAFLD and T2DM is an effective tool not only for the correction of colon dysbiosis, but also for the reduction of the manifestations of depression and anxiety in these patients.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease; type 2 diabetes mellitus; depression; *Bifidobacterium infantis* 35624